G Med

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. med. C. Krauspe)

THESIS Hamburg 1960

Die Wirkung der Cytostatica Leukeran und Puri-Nethol auf die Incisor-Basis der Albinoratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
vorgelegt von
Joachim Flügel
Hamburg

Hamburg 1960

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. med. C. Krauspe)

Die Wirkung der Cytostatica Leukeran und Puri-Nethol auf die Incisor-Basis der Albinoratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
vorgelegt von
Joachim Flügel
Hamburg

Hamburg 1960

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
am: *6. September 1960*
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
Dekan: *Prof. Dr. Hans Sautter*
Referent: *Priv. Dozent Dr. Pließ*
Korreferent: *Prof. Dr. Krauspe*
Gesamtherstellung: Gebr. Rasch & Co., Bramsche

Inhalt

Einleitung 5
Material und Methodik 6
Ergebnisse 8
Diskussion 10
Schlußfolgerung und Zusammenfassung 16
Literaturverzeichnis 18
Danksagung 21
Lebenslauf des Verfassers 23

Die Zahnentwicklung ist ein sehr kompliziertes Zusammenspiel der verschiedensten Faktoren. Sie kommt zustande durch das Wirken zahlreicher induktiver Prozesse, denen wahrscheinlich komplizierte biochemische Stoffwechselvorgänge zugrunde liegen (14). Dies läßt sich besonders gut bei den Zähnen mit ständigem Wachstum demonstrieren, also z. B. den Incisoren der Nagetiere.

Diese Zahnentwicklung kann in sehr vielfältiger Weise gestört werden. Neben Vitaminmangelzuständen spielen hier besonders entzündliche und toxische Einflüsse eine Rolle. Eine besondere Stellung nehmen die sogenannten Cytostatica ein, bei denen die Störung im wesentlichen auf einer Hemmung der Zellteilungsvorgänge beruht.

Darüber liegen aus mehreren Arbeiten bereits ausgedehnte Untersuchungen vor. (15, 16, 17).

Untersucht wurden Mittel aus der Reihe der Ruhekerngifte (N-Lost, TEM, Myleran, B 518 Asta, E 39) und aus der Reihe der Mitosegifte Colcemid. Als Ergebnis dieser Arbeiten wurden charakteristische Veränderungen an der Incisorenbasis gefunden. Diese sind in gewisser Weise analog denen nach einzeitiger Röntgenbestrahlung (18).

Die Fragestellung dieser Arbeit ist nun, die Wirkung von Leukeran (Chlorambucil CB 1348) (1, 2, 7, 10, 21, 22) und Puri-Nethol (6-Mercaptopurin) (3, 4, 6, 8, 9, 11, 13) zu untersuchen und festzustellen, ob sie sich in ihrer Wirksamkeit und hinsichtlich des Eintrittes der Wirkung mit den anderen Mitteln aus der Gruppe der Cytostatica vergleichen lassen.

LEUKERAN hat die Formel $(CL\,CH_2CH_2)_2N-\langle\rangle-(CH_2)_3COOH$, ist ein Derivat des N-Lostes und wird bei Menschen zur Be-

handlung maligner Wucherungen lymphatischer Gewebe mit oder ohne Leukaemie und bei Morbus Hodgkin angewendet. Im Verlauf der Therapie kommt es zu einer Senkung des Lymphozyten-Spiegels im peripheren Blut. Im Tierversuch wurden mit Leukeran gute Ergebnisse bei Behandlung experimentell erzeugter Tumoren erzielt, die in ihrem Wachstum gehemmt wurden. Auch hier besteht Affinität zu den lymphatischen Geweben. In hoher Dosierung kommt es zur Atrophie der Darmschleimhäute und der lymphatischen Organe, zur transienten Arretierung der Spermatogenese und zur Aplasie aller Knochenmarkselemente.

PURI-NETHOL (Mercaptopurin) ist ein Nukleinsäure-Antagonist auf synthetischer Basis. Mikrobiologische Untersuchungen ergaben gewisse antagonistische Wirkungen zu Adenin und Hypoxanthin. Die Wirkung bei Anwendung von Purinethol im Tierversuch soll erst nach einer gewissen Latenzphase eintreten. Es bewirkt Leukopenie und Thrombocytopenie durch Hypoplasie des Knochenmarkes. Die rote Knochenmarksreihe wird nicht im selben Maße beeinflußt.

Beim Menschen findet Puri-Nethol vor allem bei akuter Leukaemie der Kinder Anwendung. Gewisse Erfolge wurden auch bei Behandlung der chronischen myeloischen Leukaemie beobachtet.

Material und Methodik

Die Unterkiefer von insgesamt 55 Ratten, jungerwachsenen beiderlei Geschlechts, wurden, nachdem die Tiere mit den zu untersuchenden Mitteln gespritzt worden waren, in neutralem 10%igen Formol fixiert und in Trichloressigsäure entkalkt. Die

Präparate wurden in Paraffin eingebettet und die angefertigten Längsschnitte durch die Incisoren mit Haematoxilin-Eosin gefärbt. Die Cytostatica wurden in subletaler Dosis intraperitoneal in Äthernarkose gegeben und die Tiere in den unten angegebenen Zeitabständen in tiefer Äthernarkose getötet.

1. LEUKERAN

Die Dragees des Präparates wurden im Mörser zerkleinert und in Aqua dest. aufgeschwemmt. In einem Vorversuch (16, 18, 20, 24, 25, 30, 50, 70 mg/kg) starben sieben Tiere mit Dosierungen über 25 mg/kg innerhalb von 24 Stunden spontan, 3 Tiere (16, 18, 20 mg/kg) wurden nach 8 Tagen, 1 Tier (30 mg/kg) nach 10 Tagen getötet.

Im Hauptversuch wurde die im Vorversuch gefundene mittlere Dosis von 24 mg/kg gespritzt. Von 20 Ratten starben 2 Stück spontan nach ca. 12 Stunden, die übrigen wurden in den Zeitabständen 12 und 18 Stunden sowie 1, 2, 3, 4, 6, 8 und 10 Tagen p. inj. getötet.

2. PURI-NETHOL

Das Medikament wurde in Aqua dest. gelöst. In einem Vorversuch (25, 30, 50 mg/kg) wurden 6 Ratten, davon je zwei mit derselben Dosis, gespritzt und nach 7 Tagen getötet. Im Hauptversuch erhielten 18 Ratten die Dosis 60 mg/kg und wurden in den gleichen Zeitabständen wie nach Leukeran getötet.

Ergebnisse

1. LEUKERAN

Allgemeiner Befund: von den 20 Tieren aus dem Hauptversu wiesen 12 eine vergrößerte Milz auf.

Histologischer Befund:

Im *labialen Proodontoblastenbereich* tritt 18 Std. p.inj. eine gerin gradige Karyorhexis auf. 24 Stunden und besonders 48 St p. inj. nimmt die Karyorhexis in starkem Maße zu und ve schwindet dann bei den Tieren, die 3 und mehr Tage p. in getötet worden waren, völlig. Ein retikulierendes Oedem, m dem die Karyorhexis 24 und 48 Std. p. inj. verbunden war, 3 Tage p. inj. nur noch ganz schwach nachzuweisen. D Mitosenzahl ist 1 Tag p. inj. ganz gering, 2 und 3 Tage p. in etwas deutlicher erhöht, 12 und 18 Stunden p. inj. waren n vereinzelt Mitosen nachzuweisen. Das begleitende Oede bewirkt (2 und 3 Tage p. inj.) eine vorübergehende Entblößu des inneren Schmelzepithels an der Pulpenseite.

Im *lingualen Proodontoblastenbereich* sieht man eine geringe Karyorhexis zur gleichen Zeit wie auf der labialen Seite au treten, die aber nur 2 Tage p. inj. eine ganz geringe Zunahm erfährt. Am 3. Tag p. inj. ist bereits keine Karyorhexis me nachzuweisen, es kommt aber zu einer leichten Erhöhung d Mitosenzahl.

Im *mittleren Bereich* der Basalpulpa tritt nur bei einem Ti (18 Stunden p. inj.) eine mäßige Hyperaemie auf.

Die *jungen labialen Odontoblasten* zeigen 3 Tage p. inj. eine schwac Depolarisation, die sich am 4. Tage p. inj. verstärkt. Aufgru der Depolarisation wird ein Dentinoidstreifen gebildet, w durch es zu verminderter Dentinbildung kommt, die zu ein Nischenbildung im Dentinmantel führen kann.

Das *odontogene Epithel* weist fast durchgehend von 12 Stund

p. inj. bis 6 Tage p. inj. ein mäßiges Oedem im labialen Bereich auf, das nur bei einem Tier (18 Stunden p. inj.) etwas verstärkt auftritt.
Die periphere Zahnpulpa weist keine Abweichungen vom Normalen auf. Im *labialen Odontoblastenbereich* der *Zahnperipherie* kommt es, entsprechend dem vorgeschrittenen Zahnwachstum 6 Tage p. inj. zunächst zur Ausbildung von Depolarisationsdentin, das sich 10 Tage p. inj. erheblich verstärkt und zu einer Nischenbildung führt. 10 Tage p. inj. kommt es auch im *lingualen Odontoblasten-Dentinmantel* zur Osteodentinbildung und in einem Fall zur Ausbildung einer Dentinnische.
Das *Parodontium* zeigt labial eine mäßige Hyperaemie, die bei einigen Ratten (18 Stunden, 1 Tag, 6 Tage p. inj.) etwas deutlicher auftritt.
Von den Tieren der Vorversuche zeigt eines 8 Tage p. inj. Depolarisationsdentin und Nischenbildung im peripheren labialen Odontoblastenbereich.
Die Ratte mit 30 mg/kg zeigt in der Peripherie ausgedehnte Depolarisation der *labialen* und *lingualen* Odontoblasten und Bildung von Osteodentin.

2. PURI-NETHOL

Allgemeiner Befund: die Tiere machen in den ersten Tagen einen etwas müden Eindruck, um sich dann aber wieder völlig zu erholen. Von den 18 Tieren aus dem Hauptversuch wiesen 5 eine zum Teil stark vergrößerte Milz auf.

Histologischer Befund:
Die Tiere aus den *Vorversuchen* zeigen aufgrund der geringen Dosierung keine auffälligen Befunde.
Bei den Ratten aus dem Hauptversuch ist 1 und 2 Tage p. inj.

im labialen *Proodontoblastenbereich* der Basalpulpa die Mitose
zahl mäßig erhöht. 6 Tage p. inj. hat sich die Zahl der Mitose
wieder normalisiert. Karyorhexis ist 3 und 4 Tage p. inj. nachz
weisen, in einem Fall mit geringgradigem retikulierende
Oedem verbunden. Im *mittleren Bereich der Basalpulpa* ist Karyo
hexis nur in einem Präparat (4 Tage p. inj.) nachzuweisen.
Im *lingualen Bereich* ist eine geringe Erhöhung der Mitosenza
2 bis 4 Tage p. inj. vorhanden.
Das *labiale odontogene Epithel* weist 12 Stunden bis 3 Tage p. in
ein leichtes Oedem der Schmelzpulpa und eine Erhöhung d
Mitosenzahl auf. Am 3. Tag p. inj. tritt deutliche Karyorhex
im Bereich der Schmelzpulpa und des angrenzenden inner
Schmelzepithels auf. Das *Parodontium* weist im labialen Berei
durchgehend 12 Stunden bis 10 Tage p. inj. Hyperaemie au
die bei einigen Präparaten (12 Std., 1 Tag, 2 Tage, 4 Tage p. in
etwas stärker wird.

Diskussion

1. LEUKERAN

Nach Gaben von Leukeran kommt es zu auch schon aus ander
Untersuchungen (15, 16, 17) bekannten Veränderungen an d
Incisorbasis der Ratte. Man beobachtet zunächst (18 Std. p. in
Kernzerfall im labialen und lingualen Odontoblastenbereich d
Basalpulpa, geringen Kernzerfall auch in der Mediärzo
(2 Tage p. inj.). Anschließend kommt es zur Ausbildung ein
basalen Pulpenoedems nur im labialen Bereich. 3 Tage p. in
beobachtet man erste Anzeichen einer Depolarisation der jung
labialen Odontoblasten, die am 4. Tage p. inj. am stärkst
ausgeprägt ist. Im peripheren Odontoblastenbereich kommt

6 Tage p. inj. zur Depolarisationsdentinbildung, die am 10. Tage p. inj. mit einer Dentinnische verbunden ist.
Die Ursachen für diese Veränderung sind in einer Ruhekernschädigung zu sehen, die, wenn die Zellen in die Mitose eintreten, zu einer Mitosenstörung mit Kern- und Zellzerfall führt. Das Oedem ist wahrscheinlich Folge des Kernzerfalles. Die Depolarisation der jungen labialen Odontoblasten ist möglicherweise eine primäre Schädigung, die diese Zellen während der Differenzierungsphase erlitten haben. Eventuell ist sie auch als Folge des basalen Pulpenoedems anzusehen. Die Depolarisation verursacht eine Odontoblastenatrophie in diesem Bereich, und zwar durch Unterbrechung der Blutzufuhr, welche durch das an der Innenseite neu gebildete Dentin hervorgerufen wird. Dadurch kommt es zur Einstellung der Dentinbildung an dieser Stelle und zur Dentinnischenbildung.
Es ist nun interessant, Leukeran als Derivat des N-Lostes mit anderen Präparaten der N-Lost-Reihe hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und bezüglich des zeitlichen Eintretens der Schädigung zu vergleichen und zu diesem Vergleich auch noch andere Ruhekerngifte hinzuzuziehen (s. hierzu die Tabelle auf Seite 12).
Bei subletaler Dosierung läßt sich eine Beziehung zwischen dem Grade der allgemeinen biologischen Aktivität und dem Grade der Schädigung an der Zahnbasis in der N-Lost-Reihe finden. Die drei Präparate (N-Lost, Leukeran, Endoxan), angeführt nach ihrer allgemeinen Wirksamkeit, gehören alle in die Gruppe der Ruhekerngifte. Das hier zum erstenmal getestete Leukeran führt zu den charakteristischen Veränderungen und läßt sich gut in diese Reihe einordnen. Aus der Tabelle kann man eine gewisse Steigerung der durch die 3 Präparate in der Zahnbasis hervorgerufenen Schädigungen herauslesen, die zum Teil dosisabhängig ist, aber sicher auch auf einen unterschiedlichen

	Karyorhexis		Oedem	
	lab.	ling.	lab.	ling.
N-Lost (15)	(+) 12 Std. + 1 Tg.		+ 4 Tg.	
Leukeran	(+) 18 Std. +++ 2 Tg.	(+) 18 Std. (+) 2 Tg.	++ 2 Tg.	
Endoxan (17)	++ 12 Std. ++++ 1 Tg.	(+) 12 Std. ++ 1 Tg.	+ + 12 Std. + conflu- ++ ierend 3 Tg. ++	
TEM (16)	+ 6 Std. +++ 1 Tg.	+ 6 Std. +++ 1 Tg.	+ 2 Tg. ++ 4 Tg.	
Röntgenstrahlen (ab 500 r) (18)	+++ 12 Std.	+++ 12 Std.	conflu- + ierend 2 Tg. +	

	Depolarisation (Dentinoid-streifen)		Dentin-nische	Karyorhexis des odontog Epithels	
	lab.	ling.		lab.	ling.
N-Lost (15)					
Leukeran	(+) 3 Tg. + 4 Tg.	+ 10 Tg.	+ 10 Tg.		
Endoxan (17)	+ 4 Tg.	+ 4 Tg.		++ 1 Tg.	+ 8
TEM (16)	(+) 3 Tg. +++ 10 Tg.		+ 8 Tg.		
Röntgenstrahlen (ab 500 r) (18)	+ 2; 3 Tg.	+	+	+ 12 Std.	

Die Zahlen hinter den Kreuzen bedeuten in der oberen Reihe den Beginn, in unteren den Höhepunkt der Schädigung in Stunden bzw. Tagen.

Wirkungsmechanismus der einzelnen Cytostatica zurückzuführen ist.

Einzelne Gesichtspunkte für die unterschiedliche Wirksamkeit der Medikamente sind *der Zeitpunkt für das Entstehen der Schädigung*, der *Höhepunkt* und das Verschwinden und dazu die *Lokalisation und der Grad der Karyorhexis* und des *Oedems* der Basalpulpa. Auch der *Zeitpunkt für das erste Auftreten der Depolarisation* der jungen Odontoblasten, sowie deren Lokalisation und gradmäßige Ausbildung, (auch der Dentinnische) läßt sich vergleichen.

Nach Medikation von N-Lost (Dichloren) treten nach 12 Stunden erste Anzeichen einer gering ausgeprägten Karyorhexis der Basalpulpa auf, die sich nach einem Tag etwas verstärkt, um dann aber gleich wieder zu verschwinden. Ein Oedem der Basalpulpa tritt erst relativ spät (4 Tage p. inj.) und in geringem Maße auf. Weitere Veränderungen ruft N-Lost nicht hervor.

Eine Wirkungssteigerung weist Leukeran (Chlorambucil CB 1348) auf. Zu einer verstärkten Karyorhexis im labialen und lingualen Bereich der Basalpulpa kommt es bei diesem Derivat des N-Lostes zu einer deutlichen Depolarisation der labialen Odontoblasten und zu der konstanten Ausbildung eines Dentinoidstreifens, verbunden mit Nischenbildung. Um allerdings Wirkungen zu erzielen, die denen von Endoxan (Phosphamidester des N-Lostes) gleichen, muß Leukeran in letalen Dosen gegeben werden, wo noch subletale Dosen von Endoxan ausreichen.

Nach Endoxan (B 518 Asta) ist die Karyorhexis schon 1 Tag p. inj. sehr verstärkt, es tritt ein besonders ausgeprägtes Oedem der Basalpulpa auf, das von der labialen zur lingualen Seite

quer durch die Pulpa konfluiert. Die Depolarisation der junge
Odontoblasten ist auch an der lingualen Seite zu beobachte
und tritt schon bei subletalen Dosen auf, es kommt auch zu
Bildung von Osteodentin in der Pulpa.
Es ist also augenscheinlich, daß diese Präparate in ihrer Wirkun
eine aufsteigende Reihe darstellen. Der Grund für die Wir
kungssteigerung ist in der Substituierung der Grundverbindun
N-Lost zu sehen.
Außerdem bestehen Unterschiede in der spezifischen Schädigun
zwischen der N-Lost Reihe auf der einen und TEM, ebenfal
aus der Gruppe der Ruhekerngifte, auf der anderen Seit
Kernschädigungen der Basalpulpa treten bei allen genannte
Medikamenten in gleicher Weise auf, TEM löst allerdings schc
sehr früh (6 Stunden p. inj.) Karyorhexis sowohl im labiale
als auch im lingualen Bereich aus. Das Oedem der Basalpulp
ist nach TEM-Gabe nur labial ausgebildet. Bei den Giften a
der N-Lost Reihe ist das Oedem labial durchgehend kräftig u
confluiert bei Endoxan deutlich.
Während die Depolarisation der jungen Odontoblasten na
Leukeran- bzw. Endoxan-Medikation sowohl an der labiale
als auch an der lingualen Circumferenz auftritt, erscheint sie b
dem Ruhekerngift, das nicht der N-Lost Reihe angehört, a
schließlich auf der labialen Seite. Aus der N-Lost Reihe wei
Leukeran Schädigung im Sinne einer Karyorhexis des odont
genen Epithels an der labialen, Endoxan auch an der lingual
Seite auf, eine Beobachtung, die bei dem ihnen gegenüberg
stellten Ruhekerngift nicht gemacht werden kann.
Cytostatica, die ja auch unter der Bezeichnung Radiomimeti
bekannt sind, sollen in ihrer Wirkung Ähnlichkeit mit d
Wirkung der *Röntgenstrahlen* aufweisen. Deshalb wurde
letzter Punkt der Tabelle die Wirkung von einzeitiger Röntge

bestrahlung auf die Incisoren der Ratte zum Vergleich herangezogen. Es läßt sich deutlich ablesen, daß durchaus ähnliche Veränderungen zu beobachten sind. Die Röntgenbestrahlung (ab 500 r) bewirkt schon sehr früh starke Karyorhexis der labialen und lingualen Basalpulpa (12 Stunden p. inj.), die schon nach zwei Tagen von einem deutlich confluierenden Oedem begleitet ist. Auch Depolarisation der jungen Odontoblasten tritt zur gleichen Zeit sowohl labial als auch lingual auf, mit ihr ist eine deutliche Verzögerung der Dentinapposition mit Nischenbildung verbunden.

Die Ergebnisse an der Basalpulpa lassen vor allem einen Vergleich mit der Wirkung von Endoxan, als dem am stärksten von den hier angeführten wirkenden Cytostaticum, zu. Auch die Depolarisation der Odontoblasten an der lingualen Zahncircumferenz tritt nur nach Medikation sehr stark wirkender Cytostatica, wie Leukeran und Endoxan, auf, nach Behandlung mit Röntgenstrahlen aber im selben Maße wie auf der labialen Seite. Die Karyorhexis des labialen odontogenen Epithels ist nach Cytostatica-Medikation in weit größerem Maße rückbildungsfähig wie nach einzeitiger Röntgenbestrahlung.

Diese Gegenüberstellung zeigt, daß besonders durch die stärkere Empfindlichkeit der jungen labialen Odontoblasten und des labialen odontogenen Epithels nach Röntgenbestrahlug quantitative Unterschiede gegenüber der Wirkung von Cytostatica auf die Incisorenbasis der Ratte bestehen.

2. PURI-NETHOL

Die Ergebnisse, die an der Incisorenbasis nach Puri-Nethol (6-Mercaptopurin)-Medikation beobachtet wurden, sind von denen der typischen Ruhekerngifte wie der N-Lost Reihe oder TEM verschieden, obwohl Stich (19) 6-Mercaptopurin zu den

Ruhekerngiften rechnet. Introzzi (12) und Druckrey (5) zähle
Puri-Nethol daher zu den Antimetaboliten, welche den Ant
wuchsstoffen nach Stich entsprechen würden. Dieses Cyto
staticum wirkt nicht so sehr auf das Mesenchym, sondern meh
auf das odontogene Epithel.
Karyorhexis der Basalpulpa findet man 3 bzw. 4 Tage p. inj. in
labialen Bereich, 4 Tage p. inj. auch im mittleren Bereich, i
mäßiger Ausprägung. Das heißt also, daß im Gegensatz zu de
Ruhekerngiften die Wirkung nach Puri-Nethol-Medikation er
nach einer Latenzzeit von etwa zwei Tagen eintritt, welch
möglicherweise durch einen Umbau bzw. eine Umsetzung de
Stoffes im Organismus bedingt sein kann. Eventuell tritt d
Störung durch Puri-Nethol auch erst nach einigen Teilung
schritten im Bereich der basalen Pulpenzellen ein. Die au
tretende Latenzzeit nach Puri-Nethol an der Zahnbasis stimm
auch überein mit der verzögerten Wirkung an anderen Organe
z. B. am Knochenmark.
Der Nukleinsäureantagonist Puri-Nethol zeigt in seiner Wirku
gewisse Ähnlichkeiten mit der Wirkung des Antimetabolite
Aminopterin (17). Dabei treten aber nach Aminopterin-Gab
die karyorhektischen Veränderungen der basalen Pulpa er
nach hochtoxischen Dosen auf, außerdem hat Aminopterin ein
erheblich stärker hyperaemisierende Wirkung auf die periphe
Zahnpulpa.

Schlußfolgerungen

Die vorliegenden Untersuchungen haben ergeben, daß Ruh
kerngifte und Antimetaboliten unterschiedliche Wirkungen a
der Incisorenbasis hervorrufen. Die beiden Gruppen d

Cytostatica weisen außerdem zum Teil verschiedene Angriffspunkte auf. Es ergibt sich auch, entsprechend den übrigen Befunden der experimentellen Zahnpathologie (20), eine unterschiedliche Empfindlichkeit der bei der Zahnentwicklung auftretenden Stoffwechselzonen.

Zusammenfassung

Insgesamt 55 jungerwachsene Ratten beiderlei Geschlechts wurden z. T. mit Leukeran und z. T. mit Puri-Nethol intraperitoneal injiziert. Es wird über die morphologischen Veränderungen an der Incisorenbasis nach subletaler Medikation berichtet. Es zeigt sich, daß Puri-Nethol, als Antimetabolit nur geringe Wirkung auf die Proliferation der Zahnbildungsgewebe hat, die außerdem nach einer deutlichen Latenzzeit auftritt.
Leukeran, ein Ruhekerngift, verursacht morphologische Veränderungen (Karyorhexis, Oedem, Odontoblastendepolarisation mit Bildung von Depolarisationsdentinoid und Dentinnische), wie sie auch nach Einwirkung anderer Cytostatica der gleichen Gruppe auftreten. Ein Vergleich mit einigen anderen Cytostatica-Wirkungen ergibt die Möglichkeit zu der Annahme, daß der Grad der Ausprägung, die zeitliche Reihenfolge und die Lokalisation der einzelnen Veränderungen an der Zahnbasis in Beziehung zu dem Wirkungsmechanismus und Wirkungsgrad der Cytostatica stehen.

Literaturverzeichnis

1. Altman, S. J., A. Haut, G. E. Cartwright and M. M. Wintrobe:
Early experience with p-(N, N-di-2-chloroetyl)-amino-phenylbutyric acid (CB 1348), a new chemotherapeutic agent effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Cancer *9*, 512, (1956)
2. Bollag, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung einiger Cytostatica auf das Blutbild.
Schweiz. med. Wschr. *83*, 1027 (1953)
3. Burchenal, J. H., L. Murphy, R. R. Ellison, M. P. Sykes, C. R. Tan, L. S. Leone, D. A. Karnofsky, L. F. Craver, H. D. Dargeon and C. P. Rhoads: Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leucemia and alied diseases. Blood *8*, 965 (195
4. Burchenal, J. H., D. A. Karnofsky, M. L. Murphy, R. Ellison, M. P. Sykes, C. T. C. Tan, A. C. Merman, M. Yuceoglu and C. P. Rhoads: Clinical evaluation 6-Mercapto purine in the treatment of leukemia.
The Amer. Journ. of the Medical sci. *228*, 371 (1954)
5. Druckrey, H.: Möglichkeiten und Grenzen der Therapie des Krebses vom Standpunkt der experimentellen Forschung.
Dtsch. med. Wschr. *79*, 1667 (1954)
6. Elion, G. B. and G. H. Hitchings: The mechanism of action of 6-mercaptopurine as revealed by microbiologic studies.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. *1*, 13 (1953)

7. Galton, D. A. G., L. G. Israels, J. D. N. Nabarro and M. Till: Clinical trials of p-(di-2-chloroethyl-amino)-phenylbytyric acid (CB 1348) in malignant lymphoma. Brit. med. J. *2*, 1172 (1955)
8. Gasser, C. von, and W. Hitzig: 6-mercaptopurin (Purinethol) in der Behandlung der Leukämie im Kindesalter; Vergleiche mit Cortison and Aminopterin Helv. paediat. Acta *10*, 508 (1955)
9. Hamilton, L. G. B. Elion and R. Bases: Hematological effects of certain 2,4-diaminopyrimidines, antagonists of folic acid metabolism. Blood *9*, 1062 (1954)
10. Hansen, P. B.: Clinical Experience with CB 1348 in the treatment of malignant Lymphomas. Abstr. VI. Kongr. Haematol. Nr. *84*, Kopenhagen 1957
11. Hayhoe, F. G.: 6-mercaptopurine in acute leukemia. Lancet *269*, 903 (1955)
12. Introzzi, P.: Le mode d'action de la chimiotherapie des leucémies (Les modifications morphologiques provoquée par les antimitotiques sur l'hémopoiese normale et leucémique. Leur valeur biologique et clinique) Rev. d'Hématol. *10*, 463 (1956)
13. Oehme, J.: Die Behandlung kindlicher Leukosen mit Purinethol. Ärztl. Wschr. *10*, 14 (1955)
14. Pliess, G. und Pflüger, H.: Homologe Zahnkeimtransplantation und Zahnentwicklung.
Frankfurter Zeitschrift für Path. *70*, 246-270 (1959)
15. Pliess, G. und Mettner, W.: Wirkungen der Cytostatica auf die Zahnentwicklung der Albinoratte, I. Mitteilung, Morphologische Veränderungen an den Incisoren der erwachsenen Ratte nach Myleran und Dichloren.
Frankf. Zeitschr. Path. *67*, 96-108 (1956)

16. Pliess, G. und F. Braren: Wirkungen der Cytostatica auf di Zahnentwicklung der Albinoratte, II. Mitteilung, Mo phologische Veränderungen an den Incisoren de erwachsenen Ratte nach Triäthylenmelanin (TEM). Frankf. Ztschr. Path. *68*, 622-632 (1957)
17. Pliess, G.: Wirkungen der Bytostatica auf die Zahnen wicklung der Albinoratte, III. Mitteilung, Morphol gische Veränderungen an den Incisoren der erwachsene Ratte nach Aminopterin, Colcemid, E *39* und B 51 Asta.
Frankf. Ztschr. Path. *69*, 437-451 (1958)
18. Pliess G. und Franke H.: Die Wirkung von Röntgenstrahl auf die Incisorbasis der Ratte.
Frankf. Ztschr. Path. *70*, 346-366 (1960)
19. Stich, W.: Neuere Zytostatika zur Behandlung von Le kämien. Die Medizinische *38*, (1955)
20. Thoma, K. H.: Oral Pathology, London 1960
21. Ultmann, J. E. G. A. Hyman and A. Gellhorn: Chlorambu in treatment of chronic lymphozytic leukemia a certain lymphomas. J. Amer. med. Ass. *162*, 178 (195
22. Vries, S. I., de: Treatment of Malignant Lymphoma wi Chlorambucil (CB 1348, Leukeran). Acta haema Basel, *19*, 1, (1958)

Danksagung

Ich bin zu Dank verpflichtet
Herrn Prof. Dr. med. C. Krauspe, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Hamburg, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.
Herrn Privat-Dozent Dr. med. G. Pliess für Überlassung des Themas, die gemeinsame Durchführung der Experimente und die Beratung bei der Durchsicht der Arbeit.
Der Firma Burroughs Wellcome & Co., London, für die freundliche Überlassung von Versuchsmengen der Präparate Leukeran und Puri-Nethol.

Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Lebenslauf

Als Sohn des Zahnarztes Dr. med. dent Klaus Flügel und seiner Ehefrau Ilse, geb. Stoffregen, wurde ich am 22. 1. 1936 in Hamburg als zweites Kind geboren. Vom 31. 8. 1942 bis zum 28. 3. 1944 besuchte ich die Volksschule in Hornbach im Odenwald, anschließend bis zum Kriegsende 1945 die Volksschule in Dorfbach in Niederbayern. Nach Hamburg zurückgekehrt wurde ich hier nach Wiederaufnahme des Schulbetriebes Schüler der Grundschule Forssmannstraße bis zum März 1947. Nach Bestehen der Aufnahmeprüfung für die Oberschule, besuchte ich die Heinrich-Hertz-Schule, Wissenschaftliche Oberschule für Jungen, an der ich am 15. 2. 1955 die Reifeprüfung ablegte.
Am 20. April 1955 ließ ich mich an der Universität Hamburg als Student der Zahnheilkunde einschreiben. An dieser Universität bestand ich am 2. November 1957 die Zahnärztliche Vorprüfung. Während der klinischen Semester studierte ich ebenfalls in Hamburg, mit Ausnahme des Sommersemesters 1958, das ich in Tübingen absolvierte. Die Zahnärztliche Prüfung legte ich vom 1. März 1960 bis zum 4. Juli 1960 an der Universität Hamburg ab. Am 4. Juli 1960 wurde mir von der Gesundheitsbehörde Hamburg die Bestallung zum Zahnarzt unter der Matrikelnr. 1985 erteilt.

Hamburg, im Juli 1960